

**Das Bronchuscarcinoid in seinen
morphologischen und histochemischen Beziehungen
zum Carcinoidproblem**

Norbert Temme

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
Chefarzt: Professor Dr. L. BURKHARDT
des Städtischen Krankenhauses rechts der Isar, München

DAS BRONCHUSCARCINOID

IN SEINEN MORPHOLOGISCHEN UND HISTOCHEMISCHEN BEZIEHUNGEN

ZUM CARCINOIDPROBLEM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Norbert Temme
aus Bochum

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. L. BURKHARDT

Mitberichterstatter: Professor Dr. W. BÜNGELER

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 4. 1958

Gliederung:

I. Einleitung

Das Carcinoid in der älteren Literatur

Erste Abgrenzung, Benennung und histogenetische Ableitung dieser Geschwülste.

II. Hauptteil

- A. Verteilung, Häufigkeit und histomorphologische Merkmale der Carcinoide:
 - 1. Carcinoide des Magen-Darm-Traktes.
 - 2. Carcinoide des Bronchialsystems.
Ihre Histogenese und Formverschiedenheiten.
- B. Aetiologie der Carcinoide.
- C. 1. Histochemische Untersuchungsmethoden an Carcinoiden
 - a) zur vergleichenden Untersuchung von Geschwulstgewebe und Muttergewebe,
 - b) zur Untersuchung des Stoffwechsels, insbesondere des Kohlehydratstoffwechsels wegen der Frage einer evtl. endokrinen Wirksamkeit der Bronchuscarcinoide.
- 2. Ergebnisse der biochemischen Forschung an Darmcarcinoiden.
 - a) Klinische Veränderungen bei Darmcarcinoid-Trägern.
 - b) Der verantwortliche Stoff: 5-Oxy-Tryptamin.
- D. 1. Neuere Befunde an Bronchuscarcinoiden.
- 2. Mitteilung dreier eigener Fälle.
- 3. An ihnen ausgeführte Untersuchungen.
- E. Auswertung und Diskussion der Ergebnisse.

III. Zusammenfassung

IV. Literatur

I. DAS CARCINOID IN DER ÄLTEREN LITERATUR

Nach Angaben von W. Selberg sind schon vor der Jahrhundertwende von Langhans (1867), Lubarsch (1888) und Ramson (1890) recht eigenartige Tumoren der Appendix oder des Ileum beschrieben worden, die Carcinome genannt wurden, aber von besonderer Art waren, da sie teilweise wohl Metastasen gesetzt hatten, morphologisch und biologisch aber einen gutartigen Eindruck machten. Auf dem Pathologenkongreß 1907 einigte man sich dahin, sie von den Carcinomen abzutrennen, und gab ihnen auf Vorschlag S. Oberndorfers den Namen Carcinoid.

In den ersten Diskussionen über die Histogenese des Carcinoids unterstellte Milner, daß es sich bei den Parenchymzellen um Endothelzellen handle und daß das Carcinoid das Produkt einer chronischen Entzündung - und zwar einer hyperplastischen Lymphangitis - sei. Später wies Saltykow auf die Ähnlichkeit der Carcinoidzellnester mit den Pankreasinseln hin und nahm eine dysontogenetische Heterotopie versprengter Pankreaskeime als Ursache der Carcinoidbildung an. 1924 wies P. Masson die sogenannten Gelben Zellen im Darmepithel als Ausgangsort der Carcinoiden nach, da sowohl die "Gelben Zellen" als auch die Carcinoiden eine argentaffine Reaktion zeigten und da er außerdem eine Ausknospfung (bourgeonnement nach P. Masson, Endophytie nach F. Feyrter) von "Gelben Zellen" in die Submucosa feststellen konnte. V. Erspamer stellte die Chromaffinität der Gelben Zellen fest und sprach von einem "enterochromaffinen Zellsystem".

F. Feyrter wies in vielen Organen des Menschen mit Hilfe der genormten Bielschowsky-Gros-Methode argyrophile Zellen nach und faßte sie als Helle-Zellen-System zusammen. Insbesondere am Bronchialbaum weist es das Phänomen der Endophytie auf. Diese Knospen werden als Mutterboden der Carcinoiden angesprochen. In der Ausknospfung sieht F. Feyrter eine Störung des geordneten Zusammenspiels zwischen den Zellen und dem zugehörigen Nervengewebe. F. Feyrter wertet diese Hellen Zellen als diffuses endokrines (parakrines) epitheliales System. Er rückt es den Gelben Zellen der Magen-Darm-Schleimhaut morphologisch und biologisch eng vergleichend an die Seite und stellt diese Systeme den

kompakten inkretorischen Drüsen gegenüber. Aus der vergleichenden Betrachtung der feineren gestaltlichen Abläufe der Endophytie des insulinären Gangorgans zieht F. Feyrter den Schluß einer Endokrinie des Gelben Zellen-Organes, im Gegensatz zu F. Fröhlich (s. u.).

P. Masson und K. Berger (1923) meinen, daß die Gelben Zellen einen bestimmten Stoff an das Nervengewebe absondern ("Neurokrinie") und sprechen von einer funktionellen Einheit der entoderm-epithelialen Gelben Zellen und des subepithelialen Nervenplexus ("Neuroentoderm"), das unter pathologischen Bedingungen die von P. Masson entdeckte neuromatöse Hypertrophie (Appendicite neurogène) verursacht. Einmal steht nach F. Feyrter diese Wucherung des Nervengewebes, die zur Bildung besagter Neurome führt, im Vordergrund, ein anderes Mal können sich durch Abknospung in die Tiefe verlagerte Zellen zu Carcinoiden entwickeln (geschwulstmäßige Vermengung beider Gewebsanteile).

F. Fröhlich (1946) stellt eine auffallende gestaltliche Analogie zwischen Hellen Zellen und Geschmacksknospen der Zunge fest. Nahezu alle Hellen Zellen werden, wie er zeigen konnte, von Nervenfasern berührt, die in den Zelleib eindringen und in enger Anlagerung an den Kern intraprotoplasmatisch endigen. Die morphologische Übereinstimmung zwischen den Hellen Zellen und den Geschmacksknospen gibt ihm zu der Vermutung Anlaß, daß die Hellen Zellen einer chemoreceptorischen Funktion dienen (afferente sensible Nervenfasern).

II. A. VERTEILUNG, HÄUFIGKEIT UND HISTOMORPHOLOGISCHE

MERKMALE DER CARCINOIDE

1. Zu den Carcinoiden des Magen-Darm-Traktes führt A. v. Albertini aus, daß sich hinsichtlich Sitz und Häufigkeit folgende Reihenfolge ergibt: 1. Appendix (am häufigsten), 2. unteres Ileum, 3. Duodenum, 4. Jejunum, 5. Colon, 6. Magen. In circa 30 % sollen sie primär multipel auftreten; Metastasen kommen in circa 25 % der Fälle vor. Die Metastasierung erfolgt wahrscheinlich nur lymphogen. Fernmetastasen wurden vor allem in der Leber nachgewiesen. Die absolute Malignität ist gleich Null. Die Geschwülste sind stets klein, selten bis 2 cm groß. Die Carcinoiden der

Appendix weisen ein mittleres Alter von 15 - 20 Jahren, die übrigen ein solches von 55 Jahren auf.

Die Histomorphologie der Carcinoide des Verdauungstraktes faßt A. v. Albertini wie folgt zusammen: Es sind kleine, oft ziemlich scharf begrenzte Knoten von organoide[m] Aufbau. Teilweise zeigen sie jedoch infiltratives Vordringen in die Umgebung. Infiltrierend wachsende Carcinoid[e] unterscheiden sich histologisch nicht von anderen. Unter der Lupe zeigen Carcinoide einen knotigen Aufbau mit polycyclischen Rändern. Die meisten gehören in die Gruppe der soliden Carcinome. Sie zeigen vorwiegend alveolären Bau aus wechselnd großen, rundlichen Zellhaufen, teils aber auch mittelbreiten bis schmalen Strängen. Nur sehr selten findet man drüsige Struktur, etwas häufiger noch Bildung von eigenartigen Rosetten.

Es handelt sich vorwiegend um kleine polygonale Zellen mit relativ großen, chromatinreichen Kernen. Kernteilungsfiguren sind fast nie zu finden. In einem großen Teil der Fälle zeigen die Zellen mehr oder weniger Verfettung mit Cholesterineinschlüssen. Außerdem enthalten sie peripher in den Zellen argentophile Körner und auch chromaffine Granula. Bisweilen kommen auch Zylinderzellen vor. Gelegentlich bilden diese die periphere Lage von soliden Zellnestern.

Das Stroma ist meist mäßig stark entwickelt, zellarm, faserreich.

2. Das erste Bronchusadenom (über die Synonyma Adenom und Carcinoid s. u. bei A. v. Albertini) beschrieb Müller 1882 (zit. n. D. K as - say, A. Bikfalvi, J. Balo 1955). Die Diskussion über die Carcinoide des Bronchialsystems, die 6 - 10 % aller bronchogenen Tumoren (A. Soulas) bzw. 75 % aller gutartigen Bronchialgeschwülste (H. Kirschner und W. Kny) ausmachen, leitet P. Geipel 1931 ein, der sie als gutartige Basalzellkrebse bezeichnet. Er hat in einer ausführlichen Arbeit ihr Aussehen, Sitz und Form beschrieben und angenommen, daß sie von Plattenepithelinseln der Bronchialschleimhaut ausgehen. Gegen diese Annahme und Bezeichnung erhebt H. Hamperl (1936) verschiedene Einwände. Die Bezeichnung bedeute sinngemäß, daß die Geschwulstzellen den "undifferenzierten" Basalzellen der Haut und Schleimhäute entsprechen und somit keine Formbesonderheiten aufweisen. Das

trifft für diese Tumoren nicht zu. H. Hamperl unterscheidet von den Cylindromen die soliden epithelialen Tumoren und gibt als deren Besonderheiten an:

Polygonale und palisadenartig angeordnete Zellen, Verschleimung einzelner oder in Gruppen stehender Zellen; Bildung kleiner Lichtungen. Er vergleicht sie mit den Geschwülsten der Speicheldrüsen (Cylindrome) und mit den Carcinoiden des Darmes. Wegen ihrer morphologischen Ähnlichkeit mit den Darmcarcinoiden überträgt er den Namen Carcinoid auf diese Bronchustumoren, die er, rein klinisch und histologisch beurteilt, als Epithelioma solidum benignum bronchii bezeichnen würde. Die Abgrenzung dieser Geschwulstgruppe von kleinen Carcinomen gleichen Standortes ist nach H. Hamperl durch eine Reihe von anatomischen und klinischen Besonderheiten möglich: Bevorzugtes Auftreten im Alter unter 50 Jahren; sehr langsames Wachstum; Entstehung umschriebener Bronchiektasien.

Bei J. Baló, D. Kassay, A. Bikfalvi sind unter 18 Kranken 7 Männer; A. v. Albertini erkennt keine Geschlechtsbevorzugung; Bei A. Soulas ist das weibliche Geschlecht mit 60 % beteiligt; H. T. Enterline und H. W. Schoenberg finden unter 82 Kranken 36 Männer. Durchschnittsalter ist bei ihnen 34 Jahre, bei A. Soulas 30 Jahre (jüngster 10, ältester 70 Jahre). Bei J. Baló und Mitarbeitern sind von den 18 Patienten 12 weniger als 40, 2 davon sind nur etwas über 15 Jahre alt. A. v. Albertini erkennt den Gipfel der Altersverteilung bei 45 Jahren.

Das mikroskopische Bild ist durch eine besondere Regelmäßigkeit, Fehlen von Nekrosen und von Stromareaktion ausgezeichnet. Da gutartige Bronchialtumoren auch infiltrierendes Wachstum zeigen können, wobei ortständiges Gewebe zugrunde geht, darf dieses Wachstumsverhalten nicht allein ausschlaggebend für die Diagnose Carcinom sein. H. Hamperl hält die krebsige Ausartung gutartiger Bronchialtumoren für möglich. Auch wegen des schwierig zu fassenden Begriffes "Bösartigkeit" ist der Name Carcinoid als treffend zu bezeichnen. H. Hamperl hält das Auftreten von Metastasen für möglich, möchte es aber auch "ohne Änderung des geweblichen Feinbaues" schon als "krebsige Entartung" ansehen. W. Schneider (1942) beschreibt als erster Geschwulstknoten in der Leber, die völlig in ihrer histologischen Struktur mit dem Solitär tumor in der Lun-

ge übereinstimmen, so daß er sie als Metastasen ansieht. Trotzdem hält W. Schneider die Formulierung H. Hamperls: "krebsige Entartung" nicht für gerechtfertigt, sondern möchte ihnen eine scharf umrissene Sonderstellung einräumen.

Die nur makroskopisch-beschreibende und daher unverfängliche Benennung "Epistom" (*ἐπιστόμα* = ich verstopfe) prägten P. Pruvost und seine Mitarbeiter.

H. Leschke (1956) hat im Rahmen der Mitteilung eines Falles von einem Bronchuscarcinoid mit regionärer Lymphknotenmetastase und dreier aus Bronchuscarcinoiden entstandener sekundärer Bronchuskrebse (Beweis: Strukturelle Vergröberung und Vereinfachung, Verringerung der gestaltlichen Carcinoid-Besonderheiten, Vielgestaltigkeit des Zellbildes, Nekrosen) eine Dreiteilung aller in den Formenkreis der Bronchuscarcinoiden gehörenden Geschwülste aufgestellt:

1. Gutartige Tumoren.
2. Regionär bösartige Tumoren. Zu ihnen werden die Fälle gerechnet, deren anatomische Untersuchung Befunde aufgedeckt hat, die gewöhnlich nur für bösartige Tumoren charakteristisch sind.
3. Krebsig entartete Tumoren.

Die regionär bösartigen Tumoren machen 10 % der gutartigen Tumoren aus. Zwischen diesen beiden Tumorformen besteht nach H. Leschke kein Unterschied in der Krankheitsdauer; kein Unterschied in der Alters- und Geschlechtsverteilung; kein deutlicher Unterschied im Patientenschicksal, d. h. kein wesentlicher Unterschied in der Prognose; außerdem besteht kein deutlicher Unterschied in den makroskopischen und mikroskopischen Befunden. Wahrscheinlich ist nicht die Tumorart schicksalsbestimmend, sondern die durch den Tumor hervorgerufenen Lungenveränderungen.

Bei den krebsig entarteten Tumoren hängen, so führt H. Leschke aus, die klinischen Befunde von dem Erkrankungsstadium und der Tumorlokalisation ab; die Prognose entspricht der des primären Bronchuskrebses. Der Krankheitsverlauf kann verzögert sein. Makroskopisch kann mitunter im Zentrum des Krebsknotens noch ein Rest des ehemals gutartigen Adenoms nachgewiesen werden. Mikroskopisch finden sich Zellatypien, Vergröberungen der Gewebestrukturen, größere Zellnester mit Nekro-

sen, Verbreiterung der Bindegewebssepten und absolute Verminderung der Vascularisation.

In etwa entsprechender Weise teilt A. v. Albertini die gutartigen epithelialen Geschwülste der Bronchien ein. Er rechnet zu ihnen die Schleimdrüsenadenome (Cylindrome), die er von den gemischten Drüsen der betreffenden Schleimhäute ableitet, und wählt für sie alle die einfache amerikanische Bezeichnung eines Bronchus adenoms als Oberbegriff. Nur ein gewisser Teil von ihnen habe eine Ähnlichkeit mit den Carcinoiden des Magen-Darm-Traktes. So kommt er zu folgender Einteilung:

1. Cylindrome; mit gelegentlicher Tendenz zur Metastasierung.
2. Adenome von Jackson-Typ; mit soliden Zellhaufen, die in langen Trabekeln (die ganz schmal sein können) oder kleinen Alveolen angeordnet sind. Überhaupt ist der endokrin-trabeculäre Bau charakteristisch, wobei die Zellen palisadenartig den schmalen, meist nur aus Kapillaren bestehenden Stromasepten aufsitzen. Die Geschwulst ist deshalb sehr reich an Kapillaren, was A. M. Zamora und N. Schuster zu der Bezeichnung eines "vasculären" und H. Bredt zu der eines "angiomatoiden" Adenoms veranlaßt haben mag. Die Zellen sind kubisch bis cylindrisch, seltener länglich. Mitosen sind sehr selten, die Kerne ganz regelmäßig.
3. Carcinoid-Typ der Bronchusadenome; mit gleicher Morphologie wie die Carcinoide des Magen-Darm-Traktes. Bei ihnen haben N. Womack und E. Graham schon 1938 von "potentieller Malignität" gesprochen. In der Tat sind teils lymphogene, teils hämatogene Metastasen beobachtet worden, nach H. T. Enteline in 9,5 %, nach A. v. Albertini in bis zu 14 % der Fälle, und zwar in die Pleura (A. Soulas), in die Lymphdrüsen (H. Kirschner und W. Kny), in die Leber, (W. Schneider, P. Kincaid-Smith), in die Wirbelkörper (J. Jaeger). Sie nehmen vor allem insofern eine Sonderstellung ein, als selbst die Fälle mit Metastasen eine mittlere Verlaufsdauer von 20 Jahren gegenüber 28 Jahren bei den Fällen ohne Metastasen haben, (wobei allerdings die Verlaufsdauer je nach Art des Falles einmal bis zum Tode, ein anderes Mal bis zum Tag der Operation gerechnet wird). Die Zellen dieser Tu-

moren sind relativ klein und haben einen ziemlich großen Kern; im Cytoplasma lassen sich silberpositive Granula nachweisen. Die Stromasepten sind auffallend breit und locker. Die Zellstränge bilden ein Netzwerk.

4. Oat-cell-Typ; mit einem haferzellcarcinomähnlichen Aussehen. A. v. Albertini hat diesen Typ an Hand eines Falles beschrieben. Es fand sich im Gegensatz zum Haferzellcarcinom ein massiv ausgebildetes Stroma und eine sehr lange Verlaufs-dauer von bisher 30 Monaten trotz einer bereits vorhandenen hämatogenen Einzelmetastase in der Schilddrüse.

B. AETIOLOGIE DER CARCINOIDE

Bei der Diskussion der Aetiologie der Carcinoide treten von den verschiedenen Klassifikationsprinzipien der Geschwülste besonders das histogenetische und das Verhaltensprinzip in den Vordergrund. Bisher haben wir das Bronchusadenom vorwiegend nach histogenetischen Gesichtspunkten klassifiziert ("histogenetisches System" nach R. Virchow). Das Verhaltensprinzip ist durch W. Büngelers Auseinandersetzung mit der klassischen Auffassung des Malignitätsprinzips in den Vordergrund gerückt. Er faßt die sogenannten gutartigen Geschwülste nicht als echte Geschwülste, sondern als Anpassungshyperplasien, als "regulativ-kompensatorisch bedingte organische Proliferationen" auf. Siegmund war der erste, der die gutartigen Gewebsproliferationen aus dem Geschwulstbegriff herauslassen wollte. Bei diesen lokal begrenzten, excessiven Wachstumssteigerungen entsprechen Struktur und Leistung noch weitgehend denjenigen der normalen Körperzelle, es tritt keine Auflösung der Systemform ein.

Das häufige primär multiple Auftreten der Darmcarcinoide ist als Ausdruck einer Systemerkrankung, eines gesteuerten, nicht selbständigen Wachstumsvorganges aufzufassen. In der Endophytie sieht F. Feyrter eine Störung des geordneten Zusammenspiels der Zellen mit dem zugehörigen Nervengewebe. Dabei trete eine Wucherung des nervösen Geflechtes, dann eine Einsprossung als Folge eines chemotaktischen Reizes ("Gegensteuerung") auf. Nach F. Feyrter kann also eine Geschwulst

offenkundig durch primäre nervöse Störung ausgelöst werden. Wenn man mit W. Büngeler die Cardinoide als nerval gesteuerte Hyperplasien (Strumen) eines receptorisch wirkenden neuroektodermalen Zellsystems auffaßt, ist das multiple Auftreten verständlich.

A. v. Albertini hält jedoch die einwandfreie histologische Unterscheidung zwischen reiner Hyperplasie und Adenom z. B. bei der Schilddrüse - die Schilddrüsenadenome können metastasieren, ohne sich von den nicht metastasierenden zu unterscheiden - entgegen und findet auch die Bezeichnung der Anpassungshyperplasie bei gutartigen Geschwülsten von nicht endokrinen Organen, z. B. der Lunge, nicht haltbar (Bronchialadenom als neurohormonale Anpassungshyperplasie, siehe oben).

Der Auffassung A. v. Albertinis von der Lunge als einem nicht endokrinen Organ steht die Theorie des diffusen endokrinen Zellsystems entgegen (F. Feyrter), während F. Fröhlich wiederum an eine chemoreceptorische Funktion der Hellen Zellen denkt. Die 1953 von L. F. Warren beschriebenen zwei Fälle von multiplen Bronchialadenomen, die er nicht als Metastasen, sondern eben als Tumoren multizentrischen Ursprunges auffaßt, sind bisher als einzige bekannt geworden.

C. 1. HISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN AN

CARCINOIDEN

a) Neue Einblicke in die Histogenese bestimmter Geschwülste und in die Einteilung ihrer histologischen Erscheinung sind unter anderem durch den histologischen Vergleich des Stoffwechsels von Muttergewebe und Geschwulstgewebe möglich.

J. Jaeger (1954) stellt im Rahmen eines Überblicks über die bis dahin in der Weltliteratur beschriebenen 824 Bronchuscarcinoid-Fälle fest, daß die Argentaffinität als das Hauptkriterium der Carcinoide des Magen-Darm-Traktes den Bronchuscarcinoiden abgeht. Bei dieser Reaktion bilden sich im histologischen Präparat Silberniederschläge an bestimmten Zellbezirken unter der Einwirkung einer ammoniakalischen Silberlösung. Den Darm- und Bronchuscarcinoiden gemeinsam ist jedoch die sog. Ar-

gyrophilie (die beiden Worte bedeuten sprachlich an sich dasselbe [†]). Dabei wird eine Silberreaktion im histologischen Schnitt bei Anwesenheit ammoniakalischer Silberlösung durch ein zusätzliches Reduktionsmittel hervorgerufen (Bodian-Imprägnation bzw. deren Modifikationen). Die von Gros modifizierte Silberimprägnation nach Bielschowsky zur Darstellung argyrophiler Gewebelemente ist von F. Feyrter genormt worden mit dem Ziele, einheitliche reproduzierbare Resultate zu finden. Mit ihr wies er argyrophile Zellen in Pankreas, Magen-Darm-Kanal, Bronchialbaum, Urogenitalapparat, in der Nasenschleimhaut, Haut, Gallenblase, in den Gallenwegen und Inkretdrüsen nach, die er als argyrophiles Helle-Zellen-System zusammenfaßt und als diffuses endokrines (parakrines) epitheliales Organ wertet (s. o.). Von ihren endophytischen Knospen in der Bronchialschleimhaut läßt sich die Histogenese der Bronchuscarcinome (sowie auch anderer Bronchialgeschwülste) ableiten. Diese Reaktionen können jedoch sämtlich negativ ausfallen, wofür nach übereinstimmenden Angaben die rasche Zersetzlichkeit der feinen Zellgranula verantwortlich ist, die den für die Reaktion verantwortlichen Stoff enthalten. Dabei ist noch nicht ganz sicher, ob dieser mit dem bei Darmcarcinoiden durch Extraktion gewinnbaren 5-Oxy-Tryptamin (Enteramin, Serotonin) identisch ist. E. Pearse (1953) gibt noch andere Methoden zur Darstellung dieser Zellgranula bzw. zur Sichtbarmachung des verantwortlichen Stoffes im histologischen Schnitt an, z. B. die Diazo-Reaktion mit 2 - 6 - Dichlorchinonchlorimid. Die an ganz frischem Material von Darmzellen angestellten Proben haben zur Aufstellung eines Entwicklungsganges der Hellen Zellen nach Art eines Reifungsprozesses geführt: 1. Indifferente Vorstufe, 2. praeenterochromaffine, noch nicht enteraminhaltige, argyrophile Zelle, 3. enteraminhaltige, argentaffine, enterochromaffine Zelle, die ihre Argyrophilie ganz oder teilweise wieder einbüßt. Letzteres erscheint unverständlich, denn die Zugabe eines Reduktionsmittels verstärkt bzw. substituiert bereits vorhandene reduzierend wirkende Zellbestandteile, so daß eigentlich alle argentaffinen Zellen auch argyrophil sein müssen.

Theoretisch sind von allen drei Zelltypen ausgehende Carcinome vorstellbar. Es wurde aber bisher überwiegend nur mit einer Methode untersucht,

†) ἄργυρος - argentum - Silber,
 φιλία - affinis - geneigt.

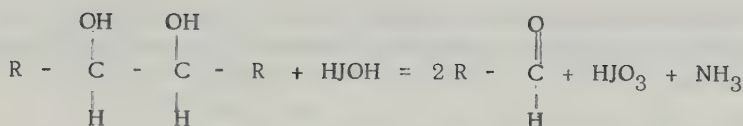
so daß nicht gesagt werden kann, ob es alle Arten von Carcinoiden gibt. H. G. Knauff gibt in seiner unten näher besprochenen Arbeit beide Methoden als negativ an.

So läßt sich hier nur der allgemeine Satz wiederholen, daß Geschwülste der verschiedenen Lokalisationen in bunter Willkür alle Potenzen des Muttergewebes zu entfalten vermögen, gegebenenfalls sogar solche, die dem Muttergewebe außerhalb des Rahmens einer Geschwulstbildung fremd sind. Die Histogenese einer bestimmten morphologischen Erscheinung einer Organgeschwulst ist also nicht so zu deuten, daß sich die Erscheinungsform z. B. des Carcinoms von einer bestimmten Zellart des epithelialen Muttergewebes herleitet und aus ihr hervorgeht. Es ist besser, sich dahingehend auszudrücken, daß die Erscheinungsform eines Carcinoms in einer bestimmten Zellart des Mutterbodens sozusagen ihr gestaltlich und histochemisch faßbares Vorbild hat.

b) Wie später gezeigt wird, können bisweilen in Darmcarcinoiden Stoffe nachgewiesen werden, die als Ursache endokriner Erscheinungen bei ihren Trägern anzusehen sind. Zum Nachweis dieser Stoffe wurden vorwiegend physikalisch-chemische (Papiererelektrophorese, Chromatographie) und pharmakologische Methoden (Testung an überlebendem tierischen Gewebe) angewendet. Über positive Ergebnisse bei Anwendung dieser Methoden an Bronchuscarcinoiden ist bisher nichts bekannt geworden. Eine weitere Möglichkeit, Substanzen in den Zellen nachzuweisen, die als Hormone oder hormonähnliche Stoffe anzusehen sind, bieten histochemische Untersuchungen, wobei die des Kohlehydratstoffwechsels im Vordergrund stehen.

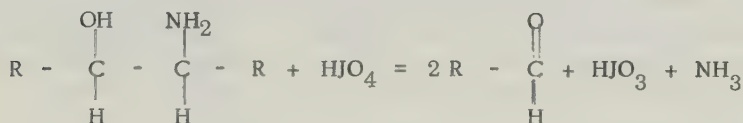
Die Perjodsäure-Leukofuszin-Reaktion (PAS oder auch PJS = periodic-acid-Schiff-reaction) von Mc Manus, Lillie und Hotchkiss nimmt in der Histochemie der Kohlehydrate eine zentrale Stellung ein (zusammenfassende Darstellung bei P. Gedigk).

Chemische Substrate der Perjodsäure-Oxydation sind α -Glykole, also Alkohole, die an benachbarten C-Atomen Hydroxyle tragen. An diesen greift die Perjodsäure an und oxydiert die α -Glykole unter Spaltung der -C-C-Bindung zu Aldehyden.

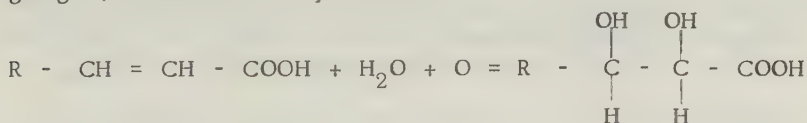


Voraussetzung der Reaktion ist, daß die Hydroxylgruppen nicht durch Veresterung oder Glykosid-Bindung in Anspruch genommen werden. Andere -C-C- oder -C-O-Bindungen werden nicht angegriffen, auch werden Aldehydgruppen nicht weiter oxydiert.

In analoger Weise reagieren auch α -Amino-Alkohole und α -Alkyl-aminoalkohole mit Perjodsäure unter Aldehydbildung.



Ungesättigte Lipide enthalten ungesättigte Fettsäuren. Bei deren vorsichtiger Oxydation werden an den Doppelbindungen 2 Hydroxylgruppen angelagert, es entstehen Dioxysäuren.



Die bei den genannten Reaktionen gebildeten Aldehyde lassen sich leicht mit fuchsin-schwefeliger Säure (Schiff) oder 2,4 Dinitrophenylhydrazin sichtbar machen. Pseudoreaktionen, die durch andere Carbonylverbindungen eventuell verursacht werden, lassen sich durch Kontrollschnitte ausschalten.

Folgende chemische Verbindungen zeigen eine positive PAS-Reaktion:

1. Polysaccharide (Glykogen).
2. Saure Mucopolysaccharide (Aminozucker + Uronsäure: Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure, Heparin).

3. Neutrale Mucopolysaccharide (Chitin), Muco- und Glykoproteide (mit Glukos- oder Galaktosamin: Gonadotrope Hormone, Magenschleim, Serumalbumin).
4. Glyko- und Phospholipide (Cerebroside, Sphingomyeline).
5. Neutralfette (mit ungesättigten Fettsäuren) (?).

Von den kohlehydrathaltigen Verbindungen fallen die Ribonukleinsäuren aus, da in der Ribose eine Hydroxylgruppe mit Phosphorsäure verestert ist. Die 1,2, OH - NH₂ - Gruppen der Oxyaminosäuren sind in der Polypeptidkette durch Peptidbindung blockiert. Proteine fallen also aus.

Lipide können mit gewöhnlichen Fettfarbstoffen nachgewiesen oder durch organische Lösungsmittel aus dem Gewebe entfernt und ausgeschlossen werden (Aether, Chloroform). Glykogen wird durch die Best'sche Carminfärbung dargestellt oder fermentativ entfernt. Zur weiteren Differenzierung der aufgezählten 5 Substanzgruppen, die alle eine positive PAS-Reaktion zeigen, sind folgende Methoden angegeben worden:

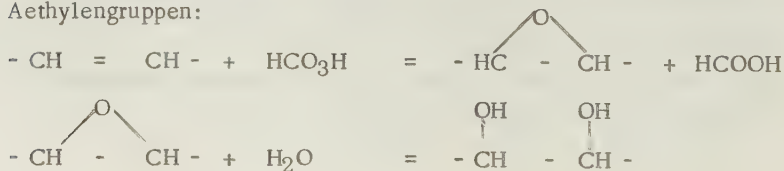
Prüfung der Basophilie: Muco- und Glykoproteide nehmen Methyleneblau jenseits von pH 6 an, saure Mucopolysaccharide färben sich schon bei pH 4.

Prüfung der Metachromasie: Bei Bindung bestimmter Farbstoffe (Thiazinabkömmlinge Toluidinblau oder Thionin) an saure Mucopolysaccharide tritt eine deutliche Änderung ihrer Absorptionsspektren auf.

Prüfung der Eisenbindung: Schwefelsäure- und Carboxylgruppen der sauren Mucopolysaccharide binden dialysiertes Eisen (Nachweis durch Berliner-Blau-Reaktion).

Prüfung der Möglichkeit der Entfernung saurer Mucopolysaccharide durch enzymatische Hydrolyse mit Hyaluronidasen unterschiedlicher Substratspezifität.

Die Perameisensäure-Leucofuszin-Reaktion dient zur Darstellung von Aethylengruppen:



Somit können also PAS-positive Aethylengruppen von PAS-positiven Glykolen unterschieden werden. Außerdem können Aethylengruppen durch Brom blockiert werden, so daß sie im Gegensatz zu Glykolen keine PAS-Reaktion zeigen.

Essigsäureanhydrid blockiert die Hydroxyl- und Aminogruppen, so daß bei der nachfolgenden PAS-Reaktion alles negativ ist bis auf die ungesättigten Carbonsäuren. Die Blockierung ist durch Alkali rückgängig zu machen, allerdings nur bei den Hydroxylgruppen.

Die oben angeführte Gruppe 3 kann bisher nicht unterteilt werden. Chondroitinschwefelsäure ist nur an den endständigen Einheiten der Glukuronsäure - Aminogalaktose-Paare nicht - durch Glykosid-Bindung blockiert und gibt daher nur eine schwache PAS-Reaktion.

Bei den älteren, PAS-ähnlichen Verfahren mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat wurden die zunächst gebildeten Aldehyde durch weitere Oxydation wieder zerstört und verloren somit ihre Darstellbarkeit mit dem Schiff'schen Reagens.

Die wichtigsten PAS-positiven Gewebelemente sind folgende:

Mesenchymaler und epithelialer Schleim, Reticulum, Fibrinoid, Myxoedem - Infiltrate, Basalmembranen der Glomeruli und Tubuli, Bürstensäume der Tubuli contorti, Hyalin, Kolloid der Schilddrüse, Russelsche Körperchen, Hämosiderin, Ceroid-Pigment, Pilze im Gewebe, Corpora amylacea.

Es wird angenommen, daß mit der PAS-Reaktion die Vorstufen mancher Hormone oder die Hormone selbst im Schnitt dargestellt werden können. So erweisen sich z. B. die basophilen Granula der Hypophyse vermutlich infolge der Mucoproteid-Natur der gonadotropen Hormone als deutlich PAS-positiv.

2. ERGEBNISSE DER BIOCHEMISCHEN FORSCHUNG AN

DARMCARCINOIDEN

a) F. Feyrter und H. Bohn haben beim sogenannten benignen (nicht metastasierenden) Darmcarcinoid ein eigenes Krankheitsbild, das der endokrin-nervösen Enteropathie, festgestellt und einen kreislaufwirksamen Stoff in den Extrakten gefunden.

M. Ratzenhofer und F. Lembeck veröffentlichten 1954 eine Arbeit über die Untersuchung von 12 z. T. metastasierenden (also "malignen") Darmcarcinoiden in klinischer, histologischer und z. T. pharmakologischer Hinsicht. Bei einigen dieser Fälle fanden sie reichlich metachromatisierende alkohollösliche Lipoidstoffe in den basalen Zelllagen. Bei frischer Fixierung waren ferner fluoreszierende und stark reduzierende argentaffine Körnchen basal nachweisbar, die eine positive Reaktion mit dem Diazofarbstoff Echtrotsalz B gaben. Die pharmakologische Untersuchung von Extrakten größerer Metastasen und eines kleinen Appendix-Carcinoides, ausgeführt am Meerschweinchenileum und am Rattenuterus, sowie papierchromatographische Untersuchungsmethoden führten zum Nachweis einer Substanz mit gleicher Wirksamkeit wie synthetisches 5-Oxy-Tryptamin. Gleichzeitig konnten nennenswerte Mengen von Acetylcholin, Histamin, Adrenalin ausgeschlossen werden. Es wurden gehäuft Gallenblasenleiden und polypöse Granulome der Pylorusschleimhaut gefunden; eine offenkundige endokrine Einflußnahme auf die Carcinoid-Träger konnten sie nicht feststellen.

Chr. Hedinger wies als wesentliche Begleiterscheinung der metastasierenden Dünndarm-Carcinoide eine zuckerfußartige Verdickung der Tricuspidal- und Pulmonal-Klappen nach, wobei das neugebildete Gewebe metachromatische Substanzen enthielt, ferner eine positive PAS-Reaktion zeigte und bei Romanowsky-Färbung einen blau-roten Farbton gab. In der Haut stellte er histologisch eine hochgradige Erweiterung der subepidermalen Kapillaren mit oedematöser Lockerung und eigenartiger Basophilie des umgebenden Gewebes fest. In wenigen Fällen wurde über eine Fibrose und schwammartige Beschaffenheit des Beckenbindegewebes und über eine allgemeine Thrombosebereitschaft berichtet.

R. Hegglin und H. Langemann berichteten 1955 über die klinischen Zeichen dieser Veränderungen. Das nach Cassidy und Scholte benannte Syndrom trete auf, wenn erhebliche Mengen von 5-Oxy-Tryptamin ins Blut gelangten. Das führende Symptom sei der "flush", eine 1 - 3 min dauernde purpurrote Verfärbung der Haut des Gesichtes und Halses bei gleichzeitigem allgemeinen Unbehagen. Gehäufte Anfälle dieser Art führen zu den oben beschriebenen Veränderungen. Im Anfall sind die peripheren Gefäße erweitert, Herzfrequenz, Blutdruck und Thrombocytenzahl steigen an. Die Blutplättchen erreichen 15 min nach Beginn des Anfalls ihren höchsten Wert (600 000) und gehen nach einer Stunde wieder auf die Ausgangszahl zurück. Die Gerinnungszeit verhält sich entsprechend. Häufige Diarrhoen werden als Ausdruck vermehrter Peristaltik angesprochen. Eine verminderte Diurese geht mit Neigung zu Oedemen einher. Die Ausscheidung des Abbauproduktes von 5-Oxy-Tryptamin, der 5-Oxy-Indolessigsäure, betrug das 100 · 300fache der Norm.

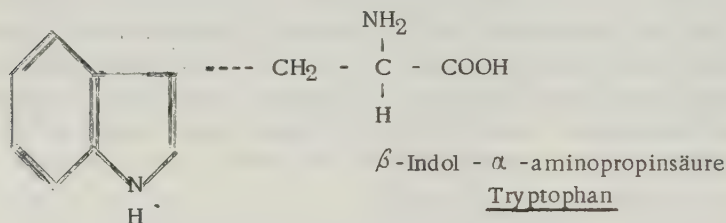
H. Kahr gibt noch folgende Symptome an: Pellagra-artige Hautveränderungen, erniedrigte Blutzuckerwerte, erhöhte Blutchloridwerte. Für dieses Syndrom bei malignen Darmcarcinoiden wird auch der Ausdruck "Carcinoidosis" gebraucht.

b) Über den verantwortlichen Stoff, das 5-Oxy-Tryptamin, geben H. Langemann in einem Übersichtsreferat, A. Sjoerdsma, H. Weissbach, S. Udenfriend und V. Erspamer genauere Auskunft. Dieses biogene Amin wird sowohl bei Wirbeltieren wie auch bei Ascidien in den enterochromaffinen oder argentaffinen Zellen der Magen- Darmschleimhaut gebildet und gespeichert. Mit pharmakologischen Methoden und mittels Papierchromatographie kann es auch in den Blutplättchen und in der Milz, in gewisse Nervenstrukturen, im Giftapparat von Wespen und im Pflanzenreich bei Leguminosen gefunden werden. Im Blutserum von Säugetieren ist es mit 0,1 - 8,0 mg/ccm, im Magen-Darm-Trakt mit 0,3 - 0,9 mg/g frischen Gewebes nachweisbar. Der Gehalt in der Milz steht in enger Beziehung zur Blutkonzentration. Eine Relation zwischen Blut und Magen-Darmschleimhaut konnte nicht nachgewiesen werden. Es wird als typisches Produkt der inneren Sekretion, d. h. als echtes Hormon betrachtet. Unter dem Einfluß unbekannter biochemischer Reize wird es von den intestinalen Zellen in die Kapillaren ausgeschieden. Dort erfolgt weit

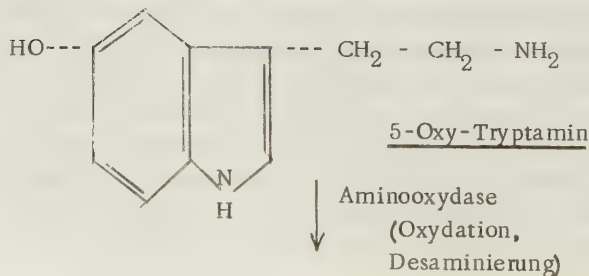
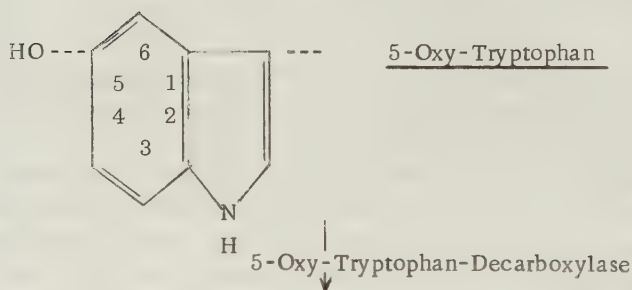
gehende Absorption durch die Blutplättchen. Es wird beim Zerfall der Thrombocyten frei und findet sich deshalb vermehrt in der Milz. Stoffwechselberechnungen haben ergeben, daß bei Ratten und Hunden der gesamte Gehalt des Organismus in 12 - 48 Stunden erneuert ist.

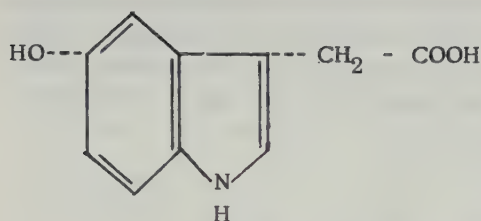
S. Udenfriend und andere haben die nachfolgend beschriebenen Reaktionen festgestellt, deren formale Aufstellung aus der Literatur schwierig ist und daher hier ausführlich aufgezeichnet wird.

Benzol + Pyrrol = Indol



Tryptophan $\xrightarrow{\text{Oxydase}}$





5-Oxy-Indolyl-Essigsäure

60 % des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans (statt normalerweise 1 %) geht bei "Carcinoidosis" diesen Weg zur 5-Oxy-Indolyl-Essigsäure. Die letztere wird im Harn ausgeschieden, in dem sie durch Versetzen mit Salpetersäure und wässriger Alkalinitritlösung als Urorosein nachgewiesen werden kann.

Folgende pharmakologische Eigenschaften des 5-Oxy-Tryptamins sind im Laufe der Zeit bekannt geworden:

Akute Toxizität: Letale Dosis bei der Maus 160 mg/kg bei i. v. Gabe.

Chronische Toxizität: Bei Ratten bei täglicher s. c. Gabe von 5 - 15 mg/kg nach 10 - 40 Tagen Zeichen von Nierenschäden, und zwar hauptsächlich Nekrosen der Tubuli, wahrscheinlich als Folge intensiver Vaskonstriktion intrarenaler Gefäße.

Biologische Aktivität: Die glatte Muskulatur wird stimuliert. Die Wirkung auf die Nierengefäße zeigt sich in einer Herabsetzung der Diurese, die Chlorausscheidung wird reduziert.

Verschiedene Theorien sehen die physiologische Bedeutung des 5 - Oxy-Tryptamins in 1. einer Vasokonstriktion und Blutstillung nach Freisetzung aus den Blutplättchen, 2. einer Senkung des neurogenen Gefäßtonus, 3. einer hämodynamischen, hormonartigen Wirkung an intrarenalen Gefäßen, 4. einer wichtigen Rolle bei Stoffwechselprozessen im Gehirn: Es kommt in hoher Konzentration im Stammhirn vor, kann dort z. B. durch Reserpin ausgeschwemmt werden. Bei dieser Aufhebung seiner Wirkung (auch durch die unten erwähnten Antagonisten) kommt es nach M. Bleuler zu Geistesstörungen (Halluzinationen).

Ein auf reinem 5-Oxy-Tryptamin-Mangel beruhendes Syndrom kann wegen des "diffusen endokrinen Systems" experimentell nicht hervorgerufen werden. Die Erforschung der antagonistisch wirkenden Pharmaka ist ins-

besondere auch wegen der beschriebenen "Carcinoidosis" wichtig: Lysergsäurediaethylamid ist sowohl in vitro wie in vivo am stärksten wirksam. Außerdem gehören zu dieser Gruppe andere Lysergsäurederivate, gewisse Indolalkylamine (Gramin), deren Derivate und gewisse Indolalkaloide (Yohimbin).

Trotz aller dieser weitgehenden Ergebnisse dürfen die aufgestellten Zusammenhänge nicht als absolute angesehen werden. In vielen Einzelfragen, auf die bisher nur teilweise eingegangen wurde, bestehen unterschiedliche Ansichten, und bisweilen werden Beobachtungen mitgeteilt, die mit den dargestellten Befunden nicht zusammengehen. H. G. Knauff beschreibt einen Fall eines metastasierenden Ileumcarcinoids, dessen große Gehirnmetastase zur Todesursache wurde. Alle für Carcinoidgewebe angegebenen charakteristischen Reaktionen fielen negativ aus, ebenfalls der pharmakologische und chromatographische Nachweis von 5-Oxy-Tryptamin. Ein klinisches Krankheitsbild im Sinne einer "Carcinoidosis" lag nicht vor. An Hand der negativen Silberuntersuchungen kommt H. G. Knauff zu dem Schluß, daß entweder die indifferente "Helle Zelle" als Ausgangspunkt in Anspruch zu nehmen ist, oder daß das "maligne" Carcinoid so weitgehend entdifferenziert sein kann, daß alle charakteristischen Eigenschaften verloren gehen.

D. 1. NEUERE BEFUNDE AN BRONCHUSCARCINOIDEN

F. Feyrter wertet die relative Häufigkeit der Polyglobulie und des Ulcusleidens bei Bronchus-Carcinom-Trägern (Ulcus in 28 - 42 %) als Fingerzeichen einer physiologischen Wirkung der Bronchus-Carcinoide. Die klinische Symptomatik der Bronchus-Carcinoide wurde in letzter Zeit ausführlich von E. Kugel und H. Lüdcke beschrieben. Es dürfte schwierig sein, irgendwelche Zeichen endokriner Wirksamkeit herauslesen zu wollen. Positive physiologisch-chemische und pharmakodynamische Untersuchungsergebnisse der Extrakte aus Bronchus-Carcinoiden sind bisher nicht bekannt geworden.

Um Aufschluß über die Frage einer humoralen Auswirkung bei ihnen und ihrem eventuellen Muttergewebe zu bekommen, hat F. Feyrter Zink-

bestimmungen durchführen lassen und dabei einen bemerkenswerten Zinkgehalt in einem Bronchus-Carcinoid (935 Gamma/g Trockengewebe) feststellen können (Vergleich mit dem vermehrt zinkhaltigen, innersekretorisch stark wirksamen Pankreas). In drei Darmcarcinoiden konnte er ebenfalls einen vermehrten Zinkgehalt feststellen (715 - 2380 Gamma/g Trockengewebe). Dies diente ihm zur Stütze der Lehre von den parakrinen Drüsen.

H. Leschke (1956) verwertet die positiven Befunde an histologischen Schnitten von drei Bronchus-Carcinoiden bezüglich Schleimbildung weniger zur näheren Differenzierung der Kohlehydrate und ihrer eventuellen humoralen Auswirkung, sondern mehr zu Rückschlüssen auf die Histogenese. Die Schleimbildung spricht nach H. Leschke gegen eine Gleichstellung mit den Darmcarcinoiden, weil entsprechende Befunde dort nicht vorkommen. Argyrophile Granula in den Bronchustumoren werden eigenen Befunden von argyrophilen Granula in schleimbildenden Zellen aller Körpergewebe, z. B. der Bronchusdrüsen und schleimbildender Krebse gegenübergestellt. Die den Sekretionsvorgängen vergleichbare Schleimbildung in den Bronchusadenomen und die dabei beobachteten Zelltypen sprechen für eine Ableitung der Tumoren von den bronchialen Schleimdrüsen oder von einem Blastem mit gleicher Entwicklungsmöglichkeit.

2. MITTEILUNG DREIER EIGENER FÄLLE

Der erste Fall betrifft eine 36jährige, ziemlich adipöse Frau aus geordneten Verhältnissen, verheiratet, eine 5jährige Tochter.

Auszug aus der Krankengeschichte ⁺:

Die frühere Anamnese läßt eine Phlegmone an der linken Hand (1941) sowie Eiterungen an beiden Waden, die vom Heilpraktiker behandelt wurden, erwähnenswert erscheinen. Für die Jahre 1946/47 ist eine "Herzneurose" angegeben, ähnliche Beschwerden für das Jahr 1955. Nähere Angaben dazu sind von der Pat. nicht zu erhalten, allerdings zeigt das EKG vom Juli 1956 einen erheblichen Myocardschaden mit dem Verdacht auf älteren Hinterwandinfarkt sowie eine akute Reizausbreitungsstörung.

⁺) Für die Überlassung dieser und der folgenden Krankengeschichten bin ich Herrn Doz. Dr. Kugel zu Dank verpflichtet.

Im Jahre 1948 tritt zum 1. Mal eine rechtsseitige feuchte Rippenfellentzündung auf, die sich in der Folgezeit 5mal wiederholt. Die wiederholte Sputumuntersuchung ist immer tbc-negativ. Wegen akuter Verschlimmerung der andauernden Beschwerden erfolgt im April 1956, also 8 Jahre nach Beginn der Symptome, die Krankenhausaufnahme. Röntgenologisch findet sich im rechten Unterfeld eine weichteildichte, gut abgesetzte Verschattung, Vitalkapazität 1400 ccm, BSG 135/140. Eine alsbald durchgeführte Bronchoskopie (Doz. Dr. Kugel) ergibt einen soliden, etwa kirschgroßen Tumor im rechten Stammbronchus, mit Verschuß des Unter- und Mittellappenbronchus. Die Probeexcision ist nicht ganz sicher zu beurteilen, zeigt Carcinoidnester (Prof. Büngeler).

Im Juli 1956 wird die totale Pneumektomie rechts (Doz. Dr. Kugel) vorgenommen. Ein großer Bifurkationslymphknoten wird mit entfernt. Postoperativ tritt eine Bronchopneumonie links auf, dann erfolgt jedoch gute Erholung. Die 8 Monate später erfolgte Nachuntersuchung ergibt eine BSG von 10/18, die Vitalkapazität beträgt 1500 ccm.

Pathologisch-anatomischer Befund:

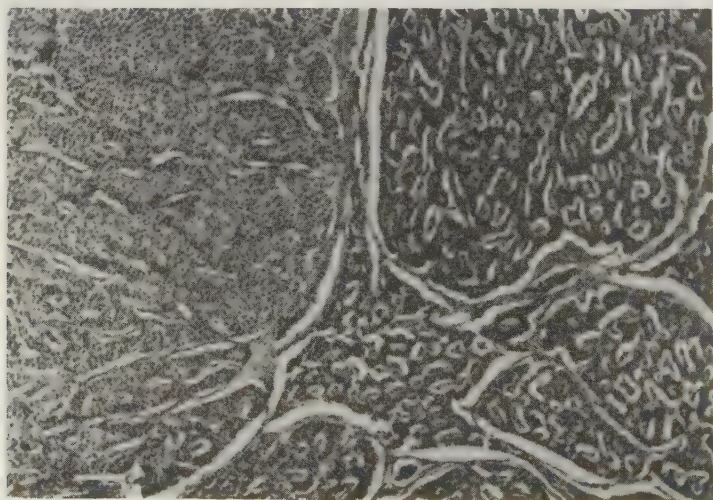


Abb. 1

Fall 1, HE-Fbg., Vergröß. 1 : 80. Filigranartige schmalsträngige Zellformationen im linken Bildteil mehr solide, breite Zellstränge im rechten Bildteil.

Das Operationspräparat der rechten Lunge (E Nr. 1564/56) zeigt im Stammbronchus dort, wo der Unterlappenhauptbronchus abgeht, breitbasig aufsitzend, einen etwa kirschgroßen, derben Tumor von granulierter bis feinknotiger Beschaffenheit und graugelblicher Farbe. Der Bronchialknorpel ist an der Stelle des Tumors teilweise verkalkt. Mikroskopisch (vergl. Abb. 1) zeigt der Tumor eine Zusammensetzung aus filigranartigen, teils schmalsträngigen, netzformigen, teils mehr soliden breiten, ebenfalls netzbildenden epithelialen Formationen. Mitunter sind drüsenartige Lumina und kleinste Cystchen zu erkennen. Das bindegewebige Stroma bildet ein entsprechendes Filigrangerüst aus zellarmen Bindegewebsstrukturen. Das Zellbild ist im ganzen sehr gleichförmig, insbesondere zeigt das Kernbild nur mäßige Polymorphie und nur wenig Mitosen. Das Stroma ist stellenweise verkalkt. Kein destruktives, infiltrierendes Wachstum. Kein Metastasennachweis.

Obturation und infolgedessen Verstopfungsatelektasen des Unterlappens mit chronischer entzündlicher Induration und kleinen vereiterten Bronchiektasen. Chronisch entzündliche Hyperplasie in den regionären Lymphknoten.

Der 2. Fall betrifft eine 43jährige, verheiratete Frau von etwas athletischer Konstitution.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Die Mutter starb mit 60 Jahren an Lungentuberkulose (vor dem Tode 2 Jahre lang offene Tbc.). Pat. hatte im ersten Lebensjahr Lungenentzündung.

Im Jahre 1942 Beginn der Symptome mit Bronchitis, Rippenfellentzündung und schließlich Bluthusten von 8 Tagen Dauer. Nach Angabe der Pat. erfolgte im Juli 1942 eine "Phrenicusoperation" rechts, Näheres dazu kann sie nicht angeben. In den folgenden 14 Jahren zahlreiche Kuren in den verschiedenen Sanatorien wegen häufiger Hämoptoe und mehrmaliger Blutstürze. BSG 19/44. Am 16. Februar 1956 Bronchoskopie (Doz. Dr. Kugel). Es zeigt sich ein gut kirschgroßer, glattwandiger, gefäßführender Tumor, der vom rechten Oberlappenbronchus ausgeht, weit in den rechten Hauptbronchus hineinragt und diesen spaltförmig verschließt. Die Probeexcision war nicht sicher zu beurteilen, wahrscheinlich Carcinoid (Prof. Hueck).

Im August 1956 wurde die totale Pneumektomie rechts durchgeführt. Die Tracheo-Bronchial-Winkel wurden mitreseziert. Postoperativ Seropneumothorax, Weichteilemphysem. Bei der Kontrolluntersuchung nach 8 Monaten war die Vitalkapazität auf das Doppelte angestiegen, die BSG betrug 48/78.

Pathologisch-anatomischer Befund:

Das Resektionspräparat der rechten Lunge (E Nr. 2086/56) zeigt einen aus dem Bronchialstumpf herausragenden etwa walnußgroßen, prall elastischen Tumor, der breitbasig an der Vorderwand des Bronchus sitzt, nach oben zu nicht scharf abgrenzbar ist und völlig den zum Mittellappen führenden Bronchus verschließt. Auf dem Schnitt ist der Tumor rötlich gefleckt, weich. Am Hilus mehrere dunkelgraue Lymphknoten, einer ist mit dem Tumor verwachsen und wird entnommen. Mikroskopisch ist der Tumor von geschichtetem Plattenepithel überzogen (Metaplasie des Bronchialepithels). Er besteht (vergl. Abb. 2) in der Hauptsache aus alveolären und netzartig angeordneten Formationen länglicher, großenteils epithelartig zusammengefügter Zellen, die z. T. bizarre, langspindelige Elemente zeigen. Das bindegewebige Stroma ist sehr blutreich, so daß sich mitunter angiomähnliche Bilder finden. Im Randgebiet entzündlich-reaktive Zellvermehrung.

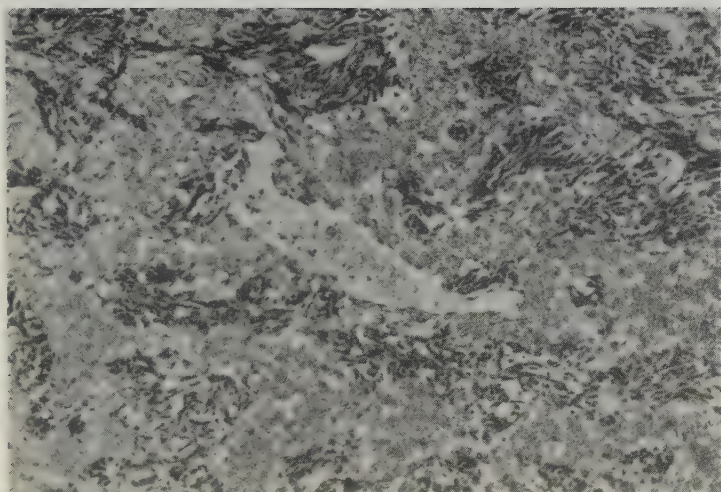


Abb. 2

Fall 2, HE-Fbg., Vergröß. 1 : 100.

Angiomartiges Bild an einzelnen Stellen des Tumors.

Infiltrierendes Wachstum nicht nachweisbar; die angrenzenden Lymphknoten sind frei. Das Zellbild spricht gegen die Annahme maligner Entartung.

Verstopfungstelektasen mit Induration und chronisch-entzündlichen Begleitprozessen im Bereich des Mittellappens, daselbst schwartiges Pleuragewebe.

Der 3. Fall betrifft einen 58jährigen, etwas asthenischen Mann, in geordneten Verhältnissen lebend.

Auszug aus der Krankengeschichte:

Als Kind Masern; 1917 Malaria; 1918 Ruhr; 1917 Kolbenschlag, Schädeldeckenbruch, seitdem angeblich etwa pro Jahr 3 epileptische Anfälle (traumatischer Genese); 1931 Blinddarmoperation;

1940 Lungen- und Rippenfellentzündung rechts; 1945 Verschüttung, Verlust des 5. Fingers, Versteifung des 2. - 4. Fingers links; 1948 Betriebsunfall: Bruch des 3. Lendenwirbelkörpers, keine Lähmungen, Wirbelsäulenbeweglichkeit herabgesetzt; 1955 2/3-Magen-Resektion wegen Durchbruch eines Magengeschwürs.

Seit dem 13. Lebensjahr Asthma bronchiale bekannt, seit 3 - 4 Jahren verstärkt; seit vielen Jahren Neigung zu Husten. Am 10. 9. 1957 Unfall: Als Radfahrer gegen Auto: Aufnahme am 17. 9. 1957: 5., 6. und 7. Rippe links gebrochen, Pleura- und Lungenbeteiligung: starkes Knistern, Pleurareiben links; Commotio cerebri, Kopfwunde. Dabei wurde auch eine Infiltration im rechten Unterfeld festgestellt. Einige Male Auswurf von blutigem Sputum. Nach Ruhigstellung links Besserung. BSG 40/80, RR 125/80. Sputum bald negativ, wechselnde Temperaturen. Am 8. 10. zunächst entlassen. Am 11. 10. wegen quälender Hustenanfälle nachts erneute Aufnahme, Schmerzen auf der linken Seite; Feststellung, daß sogar 4 Rippen links gebrochen sind. Die genaue Durchuntersuchung zeigt wieder die Infiltration im rechten Unterfeld, BSG 9/28, Serum und BB unauffällig.

Am 31. 10. 57 Bronchoskopie (Doz. Dr. Kugel): Tumormassen im zum 6. Segment des Unterlappens führenden Bronchus. Probeexcision: Ge-steigerte Proliferationstendenz, vielleicht solid-alveoläres Carcinom (Prof. Burkhardt).

Am 21. 11. Operation (Doz. Dr. Kugel): Pleuraspalt verklebt, Emphysem. Es finden sich so große derbe Hilusdrüsen (Metastasen?), daß Pneumektomie durchgeführt werden muß.

Nach der 17 Jahre vor der Operation aufgetretenen Pneumonie und Pleuritis rechts fühlte sich der Patient über längere Zeit relativ gesund, bis das Asthma bronchiale nur wenige Jahre vor der Operation in verstärktem Maße auftrat. Infolge Fehlens auffälligerer Symptome wurde der Tumor jetzt als Zufallsbefund anlässlich des Unfalls festgestellt, auf den wohl das blutige Sputum zurückzuführen ist. Damit kann über die Wachstumsdauer des Tumors bei diesem Pat. anamnestisch keine Aussage gemacht werden.

Pathologisch-anatomischer Befund:

Das nach Formalinfüllung etwa mannskopfgroße Totalpräparat der rechten Lunge (E Nr. 3828/57) mit flächenhaften Pleuraverdickungen und -verwachsungen besonders über dem posterioren Segment des Unterlappens zeigt an der Gabelung des Unterlappen- vom Hauptbronchus und unterhalb davon eine Einengung des Bronchiallumens durch einen grobgeklappten, polypösen, weichen, über walnußgroßen Tumor, der besonders der Hinterwand breit aufsitzt und nicht deutlich abgegrenzt ist. Auf dem Schnitt ist er von rötlich-grau-fleckiger Färbung. Mikroskopisch (vergl. Abb. 3) besteht der Tumor aus alveolären, soliden, teils lockeren Formationen teils hellerer, mäßig polymorpher Zellen, stellenweise mit Kernatypien; die Zellen gehen in Strangbildungen über mit fili-granartiger Anordnung innerhalb eines sehr gefäßreichen, zarten Bindegewebsgerüsts. Infiltrierendes Wachstum in die Bronchuswand und in das Lungengewebe ist nicht nachweisbar. Vorwiegend exophytisches Wachstum ins Lumen.

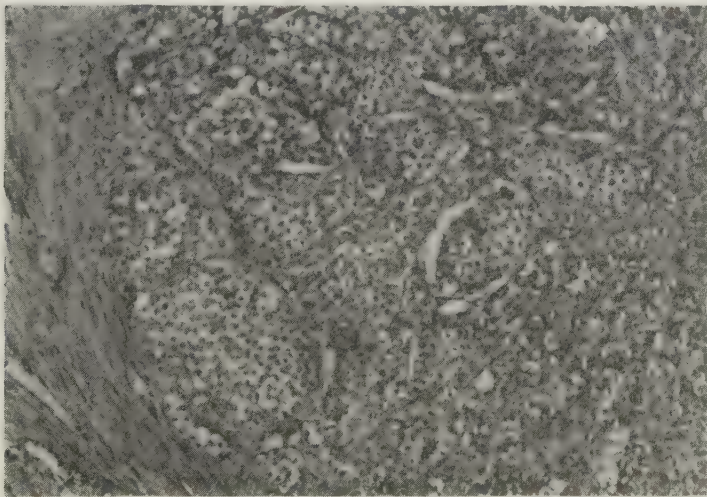


Abb. 3

Fall 3, PAS-Fbg., (Hämalaun-Gegenfbg.), Vergröß. 1 : 100
Lockere, alveoläre Tumorbezirke.

Ein bis kastaniengroßes, anthrakotisch induriertes Lymphknotenkonglomerat enthält einen Kalkherd, keine Metastasen. Ein nachreseziertes Bronchusstumpfstück sowie ein hühnereigroßes Stück Muskulatur ist frei von auffallenden Veränderungen.

Narbige Induration der Bronchialäste der latero- und posterio-basalen Segmente und ihrer Umgebung mit partieller Atelektase und Anthrakose. Katarrhalische Retentionsbronchitis und Bronchiolitis mit Bronchiektasien.

3. AN IHNEN AUSGEFÜHRTE UNTERSUCHUNGEN

An histologischen Schnitten der drei beschriebenen Bronchuscarcinome wurden jeweils folgende Färbemethoden ausgeführt:
Fixierung in 10 %igem Formalin, Paraffinschnitte.

An Standard-Färbungen Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Azan (Haidenhain), Berliner-Blau-Reaktion.

Weiterhin Mucicarmin, Mallory-Bindegewebsfärbung (Phosphor-Wolfram-Hämatoxylin), Chrom-Hämatoxylin-Phloxin nach Gomori, Masson'sche Trichrome-Färbung, Goldnersche Trichrome-Färbung.

Im Zusammenhang mit den vorher beschriebenen Eigenschaften waren ferner von Wichtigkeit die PAS-Färbung, die verschiedenen Versilberungen (Bodian, Gros-Bielschowsky, Masson-Hamperl) sowie die erwähnten Färbungen nach Gibbs und die Diazo-Reaktion mit Echtsalz B (E. Pearse).

Nicht mehr ausgeführt wurden Färbungen an Gefrierschnitten. Ebenso war es nicht möglich, pharmakologische und papierchromatographische Versuche sowie Zinkbestimmungen durchzuführen, da solches Material grundsätzlich sogleich fixiert wurde und nicht in frischem Zustand aufzuheben war.

An den zuerst aufgeführten Färbungen (1 - 3) wurden die beschriebenen morphologischen Merkmale festgestellt, wobei die van-Gieson-Färbung sehr schön bei allen 3 Fällen die teilweise nur aus Kapillaren bestehenden Bindegewebssepten zeigt. Die Berliner-Blau-Reaktion war bei allen 3 Fällen in den Tumorgewebsbezirken völlig negativ; ein positiver Aus-

fall war auch nicht zu erwarten. Die Muzikarmin-Färbung hebt deutlich die mukösen Bronchialdrüenschläuche hervor, die bei Fall 1 von Tumorgebetsbezirken umgeben sind, während sie bei Fall 3 nicht an Tumorzellen grenzen. Die in der HE-Färbung bei Fall 1 getroffenen kleinsten Cysten und drüsenartigen Lumina, aus Tumorzellen bestehend, finden sich leider weder bei der Muzikarmin- noch bei einer anderen Färbung. Auch in den beiden anderen Fällen sind keine muzikarmin-positiven Tumorstrukturen zu erkennen. Der Versuch einer Mallory-Bindegefäwebfärbung mißlang völlig, da sie an Paraffin-Schnitten durchgeführt wurde, wobei sich keinerlei Strukturen darstellten; im Zusammenhang mit unserer eigentlichen Fragestellung konnte sie ebenso wie die Chromhämatoxylin-Färbung nach Gomori (7), bei der sich außer dem Kernchromatin keine Gomori-positiven Substanzen darstellten, und die Masson'sche und Goldner'sche Trichrome-Färbung (8, 9) keine wesentlichen Gesichtspunkte bringen.

Eine endokrine Wirksamkeit von Bronchuscarcinoiden ist klinisch nicht bekannt. Sie wird vermutet auf Grund einer Verwandtschaft mit den Carcinoiden des Magen-Darm-Traktes. Auf deren Ähnlichkeiten, Zusammenhänge bzw. fragliche Beziehungen zu den Bronchuscarcinoiden ist eingegangen worden. Die bisweilen bei Darmcarcinoiden klinisch und experimentell festzustellende endokrine Wirksamkeit führt zu der Überlegung, ob nicht vielleicht wenigstens aus dem histologischen Bild von Bronchuscarcinoiden bei entsprechender Färbung ein Anhalt gewonnen werden kann für das Vorhandensein von Substanzen, die als endokrin wirkende Stoffe in Frage kommen.

Aus diesem Grunde ist zunächst die beschriebene PAS-Färbung (10) (Gegenfärbung mit Hämalau) besonders herangezogen worden. Bei ihrer Anwendung auf die 3 Fälle ist es abgesehen von der Darstellung der Kerne durch Hämalau zu einer diffusen, zarten, unspezifischen Rotfärbung stellenweise besonders des Bindegewebes gekommen. Zwar zeigen sich bei Fall 1 stellenweise sogar tiefrote Bindegewebsbezirke, vor allem aber treten die getroffenen Bronchialdrüenschläuche bei Fall 1 und 3 sowie die oberen Schichten des den Tumor überziehenden, metaplastisch umgewandelten Bronchialepithels in Fall 1 distinkt tiefrot hervor. Bei allen 3 Fällen finden sich in ganz geringem Maße kleinste tiefrote Körnchen in wenigen Zellen. Ihre nicht immer sichere Unterscheidung von Verunreinigungen läßt eindeutige Aussagen über die Natur dieser Körnchen

nicht zu. Meines Erachtens ist ein Schluß auf das Vorhandensein von hormonähnlichen Stoffen hieraus nicht möglich.

Etwas günstigere Aussagen lassen sich vielleicht mit den weiter durchgeführten Methoden machen. Bei den Versilberungen sind zunächst die bereits erwähnten Bedenken gegen die Unterscheidung argentaffiner, nicht argyrophiler von argyrophilen, nicht argentaffinen Zellen zu wiederholen: Argentaffine Zellen dürften immer auch argyrophil sein. Die Schwierigkeit der Versilberungsmethoden liegt in der Vermeidung sowohl einer zu massiven Ausfällung elementaren Silbers als auch einer völlig negativen Reaktion, d. h. die Einstellung der Zwischenstufe eines zarten, aber distinkten, zellspezifischen Niederschlags misslang oft. ⁺

Die Bodian-Imprägnation (wie die folgende zur Darstellung der Argyrophilie), modifiziert nach H. Hamperl, zeigt, von Verunreinigungen abgesehen, bei Fall 1 und 2 nichts Besonderes. Bei Fall 3 dagegen zeigen eine ganze Anzahl der Tumorzellen multiple kleinste Granula dicht gehäuft im Protoplasma. Diese Zellen sind also als eindeutig argyrophil anzusprechen. Die Imprägnation ist negativ bezüglich des Protoplasmas der Schleimzellen der getroffenen Bronchialdrüsen bei Fall 1 und 3. Die von F. Feyrter normierte Färbung nach Gros-Bielschowsky zeigt bei den beiden ersten Fällen trotz mehrfacher Versuche einen ganz gleichmäßigen feinstkörnigen Silberniederschlag über den ganzen Gewebsschnitt, beim 3. Fall gelang die Färbung gut und zeigt ebenfalls wieder einzelne Zellen mit argyrophilen Granula im Protoplasma. Die gut gelungene Färbung nach Masson-Hamperl zur Darstellung der Argentaffinität zeigt bei den beiden ersten Fällen nichts Sicheres. Der Schnitt des 3. Falles zeigt argentaffine Granula in einzelnen Tumorzellen (siehe Abb. 4 und 5).

Entsprechende Ergebnisse zeigen schließlich die genannten Methoden mit Echtrotsalz (Diazo-Reaktion) und mit Dichlorchinonchlorimid (Gibbs'sche Reaktion, nach E. Pearse). Während die beiden ersten Fälle mit diesen Färbungen nichts Sicheres zeigten, kam es bei dem 3. Fall wiederum zur Darstellung kleiner, farbspezifischer Granula in einzelnen

+) Für die Hilfe bei der Anwendung der folgenden Methoden bin ich Herrn Priv. Doz. Dr. M. Eder, Pathol. Inst. der Univ. München, zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

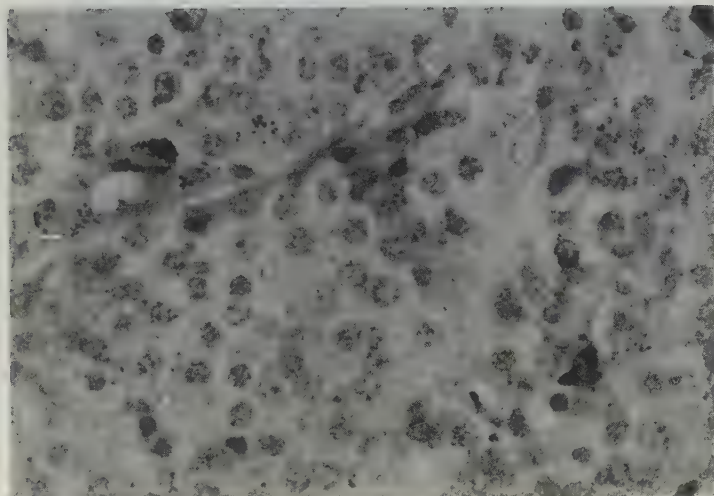


Abb. 4

Fall 3, Masson-Hamperl-Fbg., Vergröß. 1 : 450
Argentaffine Granula, besonders dicht in 2 Zellen.

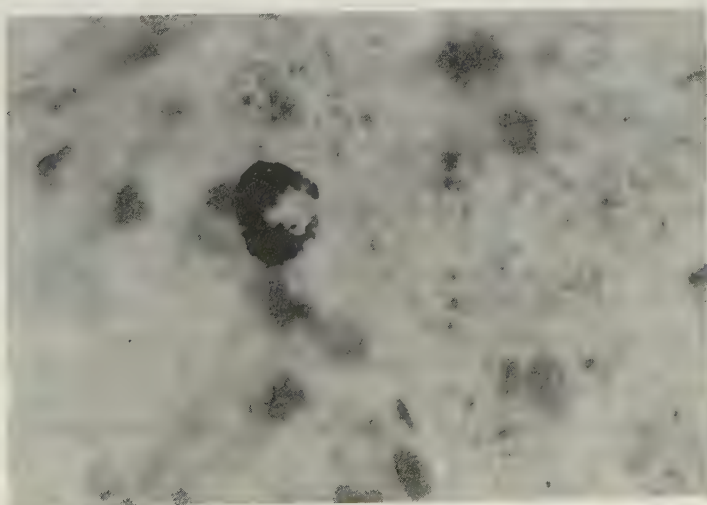


Abb. 5

Fall 3, Masson-Hamperl-Fbg., Vergröß. 1 : 950
Einzelne Tumorzelle mit dichten argentaffinen Granula.

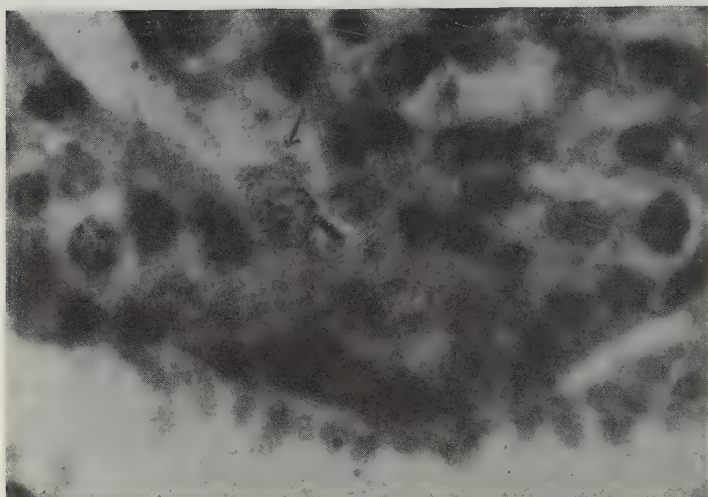


Abb. 6

Fall 3. Diazo-Fbg., Vergröß. 1 : 950

Einzelne Tumorzelle mit Diazo-positiven Protoplasmastrukturen.

Zellen. Auf der Abb. 6 sind sie eindeutig in der mit Pfeil versehenen Zelle zu erkennen.

Bei Betrachtung von Lage und Anzahl dieser positiv reagierenden Zellen des letzten Falles zeigt sich, daß sie vorwiegend in den basalen Schichten der alveolären Tumorbezirke vorhanden sind. Während argyrophile Zellen reichlich zu sehen sind, lassen sich argentaaffine Zellen schon schwerer auffinden; an Diazo- und Gibbs-positiven Zellen sind in den einzelnen Gewebsschnitten jeweils höchstens 3 oder 4 zu erkennen. Daraus ergibt sich die Vermutung einer zunehmenden Spezifität.

E. AUSWERTUNG UND DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wegen der Ähnlichkeit der Bronchuscarcinoide mit den Carcinoiden des Magen-Darm-Traktes ist oft der Versuch gemacht worden, auch bei jenen eine endokrine Wirkung festzustellen. Man versuchte, den ganzen Geschwulststoffwechsel dieser Tumoren zu klären, um in ihm entstehende Substanzen oder Substanzgruppen zu finden, die eine anderen endokrin wirkenden Stoffen vergleichbare Stelle im Gesamtstoffwechsel einnehmen. M. Eder (nach mündlicher Mitteilung) hat mehrere Bronchuscarcinoide gerade hinsichtlich des Tryptophan-5-Oxy-Tryptamin-Stoffwechsels histo- und biochemisch untersucht und nichts dergleichen bei ihnen gefunden. Meine Versuche an drei Bronchuscarcinoiden hinsichtlich einer PAS-positiven Substanz waren völlig negativ, die beiden ersten Fälle brachten auch kein Ergebnis hinsichtlich des 5-Oxy-Tryptamin-Stoffwechsels. Aus dem 3. Fall kann überraschenderweise auf Grund von 4 Färbungen ein Schluß gezogen werden, der bisher nicht möglich war. Diese 4 Färbungen stellen in einer Anzahl von Tumorzellen Granula im Protoplasma dar:

Daß Bronchuscarcinoidzellen argyrophile Granula enthalten können (aber auch oft nicht enthalten - wie die beiden ersten Fälle -), ist bekannt.

Argentaffine Granula in Bronchuscarcinoiden sind bisher vermißt worden; noch auf dem letzten Pathologenkongreß (1957) negiert M. Ratzenhöfer das Vorkommen von argentaffinen Granula in Bronchuscarcinoiden in strikter Form. Daß sie in unserem Fall eindeutig nachweisbar sind, läßt einen Stoffwechsel dieser Zellen hinsichtlich Tryptophan-5-Oxy-Tryptamin wenigstens vermuten; es wurde sogar, u. a. auch von M. Ratzenhöfer, eine Identität des Stoffes, der in den Granula von Darmcarcinoidzellen für die argentaffine Reaktion verantwortlich ist, mit dem aus eben diesen Darmcarcinoiden durch Extraktion gewinnbaren 5-Oxy-Tryptamin angenommen.

Die Berechtigung zu dieser Auffassung wird vermehrt durch die Darstellung von Granula mit den beiden letzten Färbungen, wie sie bei dem 3. Fall eines Bronchuscarcinoids gelang. Eine solche positive Reaktion bei der Gibbs'schen und bei der Diazo-Färbung, auf deren Spezifität E. Pearse näher eingeht, ist bisher bei Bronchuscarcinoiden nicht be-

kannt. Zwar sind auch diese Färbungen nicht eindeutig spezifisch für 5-Oxy-Tryptamin, aber die Diazo-Reaktion z. B. gestattet immerhin den Nachweis eines Phenolkörpers.

Somit ist also erstmals ein näherer Anhalt für die Vermutung geboten, daß auch Bronchuscarcinoide einen ähnlichen Stoff enthalten können, wie er bei Darmcarcinoiden als endokrin wirksam bekannt ist.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über die allmähliche Ausarbeitung des Carcinoid-Begriffes, das Vorkommen und die Erscheinungsformen dieser Tumoren sowie ihre Wirkungen wird besonders auf die Bronchuscarcinoide eingegangen. Bei dem Versuch, auch bei ihnen die Grundlagen für die Annahme endokriner Wirksamkeit nachzuweisen, half die PAS-Reaktion nicht weiter. Bei 2 beschriebenen Bronchuscarcinoiden waren auch sämtliche angewandten Versilberungen sowie die Diazo- und die Gibbs'sche Reaktion negativ. Bei dem 3. beschriebenen Fall, dessen Histologie sich im übrigen von den anderen Fällen nicht wesentlich unterschied, waren diese beiden letzteren Reaktionen sowie die Feyrter'sche und Masson-Hamperl'sche Reaktion zum Nachweis von Argyrophilie und Argentaaffinität sicher positiv bei einzelnen Zellen.

Dieses bisher bei Bronchuscarcinoiden nicht erzielte Ergebnis stützt wesentlich die Vermutung, daß auch bei ihnen eine endokrine Wirkung, wie sie dem 5-Oxy-Tryptamin bei manchen Darmcarcinoiden zugeschrieben wird, angenommen werden kann.

IV. LITERATUR

- v. Albertini, A.: Die nosologische Stellung der Jackson'schen Bronchialadenome.
Bronches, 4, 212, 1954.
- v. Albertini, A.: Histologische Geschwulstdiagnostik.
Stuttgart: Georg Thieme, 1955.
- Balo, J., Kassay, D., Bikfalvi, A.: Die Bronchialadenome und ihre Wichtigkeit.
Bull. Assoc. franç. Etud. Canc. 42, 76, 1955.
- Bleuler, M.: Psychiatrische Irrtümer in der Serotonin-Forschung.
Dtsch. Med. Wschr. 81, 1078, 1956.
- Bohn, H., Feyrter, F.: Über die endokrin-nervöse Enteropathie
Verh. D. Ges. Inn. Med., 52. Tgg., 454, 458, 1940.
- Bredt, H.: Grenzfälle gutartiger Bronchialtumoren.
Arch. Geschw. Forsch., 2, 301, 1950.
- Büngeler, W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten.
Verh. D. Ges. Path. 35. Tgg., 10, 1952.
- Enterline, H.T., Schoenberg, H.W.: Carcinom der Trachea und Bronchien vom Cylindromtyp und Bronchialadenome.
Cancer, 7, 663, 1954.
- Erspamer, V.: Die enterochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen.
Virch. Arch., 297, 70, 1936.
- Erspamer, V.: Das enterochromaffine Zellsystem und 5-Oxy-Tryptamin.
Triangel Z. (Sandoz A.G.) II, 4, 129, 1956.

- Feyrter, F.: Carcinoid und Carcinom.
Ergebn. Path., 29, 305, 1934.
- Feyrter, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe.
Leipzig: Joh. Ambr. Barth, 1953.
- Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen)
Drüsen des Menschen.
Wien: Wilh. Maudrich, 1953.
- Feyrter, F.: Zur Pathologie des argyrophilen Helle-Zellen-
Systems im Bronchialbaum des Menschen.
Virch. Arch., 325, 723, 1954.
- Feyrter, F.: Über die Argyrophilie des Helle-Zellen-Systems
im Bronchialbaum des Menschen.
Zschr. mikr. anat. Forschg., 61, 73, 1954.
- Feyrter, F.: Über den Mucoproteid-Nachweis mittels der
Thionin-Einschluß-Färbung.
Zbl. Path. 93, 442, 1955.
- Feyrter, F.: Zur Biochemie des Darmcarcinoids.
Zbl. Path. 95, 151, 1956.
- Feyrter, F.: Zur Pathologie des Polysaccharidstoffwechsels
im Epithel. II. Im Bronchial- und Alveolar-
epithel der menschlichen Lunge.
Virch. Arch. 329, 610, 1956/57.
- Fröhlich, F.: Die Helle Zelle der Bronchialschleimhaut und
ihre Beziehungen zum Problem der Chemo-
receptoren.
Frkft. Zschr. Path. 60, 517, 1949.
- Gedigk, P.: Histochemische Darstellung von Kohlehydraten.
Kli. Wo., 30, 1057, 1952.
- Geipel, P.: Zur Kenntnis der gutartigen Bronchialtumoren.
Frkft. Zschr. Path. 42, 516, 1931.

- Hamperl, H.: Über gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinoide).
Virch. Arch. 300, 46, 1937.
- Hamperl, H.: Die pathologische Anatomie der Lungentumoren.
Wien. kli. Wschr. 109-113, 1950.
- Hamperl, H.: Über argyrophile Zellen.
Virch. Arch., 321, 482, 1952.
- Hedinger, Chr.: Endokrine Begleiterscheinungen der Carcinoide.
Schw. Z. allg. Path., 18, 1184, 1955.
- Hellweg, K.: Über die Silberimprägnation der Langerhans'schen Inseln mit der Methode von Bodian.
Virch. Arch., 327, 502, 1955.
- Heggin, R., Langemann, H.: Über klinische Symptomatologie und Nachweis von 5-Oxy-Tryptamin und der 5-Oxy-Indol-Essigsäure beim metastasierenden Dünndarmcarcinoid.
Helvet. med. act. Sr. A, 22, 463, 1955.
- Jaeger, J.: Über das Bronchuscarcinoid.
Zschr. Krebsforschg., 59, 623, 1954.
- Kahr, H.: Pathologische Anatomie und Physiologie des Carcinoidsyndroms.
Kli. Med. Wien, 11, 341, 1956.
- Kincaid-Smith, P., Brossy, J.J.: Bronchialadenom mit einer Lebermetastase.
Thorax (London), 11, 36, 1956.
- Kirschner, H., Kny, W.: Zur Klinik und Pathologie der Bronchialadenome.
Thoraxchir., 2, 362, 1955.
- Knauff, H.G.: Karcinoid des Ileum mit großer Gehirnmetastase.
Zbl. Path. 94, 545, 1955.
- Kugel, E., Lüdeke, H.: Gutartige Bronchialcarcinoide.
Med. Kli., 51. Jgg., 13, 1956.

- Langemann, H.: Oxy-Tryptamin als neues Hormon.
Schw. Med. Wochschr. 957, 1955.
- Langhans, : Virch. Arch. 38, 559, 1867.
- Lembeck, F.: Über den Nachweis von 5-Oxy-Tryptamin in
Carcinoidmetastasen.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 221, 50, 1954.
- Leschke, H.: Über nur regionär bösartige und über krebsig ent-
artete Bronchuscarcinoide.
Virch. Arch. 328, 653, 1956.
- Leschke, H.: Über schleimbildende Bronchusadenome.
Virch. Arch. 330, 224, 1957.
- Lipp, W.: Histochemische Untersuchungsmethoden.
- Masson, P., Berger, K.:
C. r. Akad. Sci., Paris, 176, 748, 1923.
- Milner, : Dtsch. Med. Wochschr. 1910, I, 1190.
- Oberndorfer, S.: Henke-Lubarsch: Handb. spez. path. Anatomie,
IV, 3, 814, 1929.
- Pearse, E.: Histochemistry, Theoreticall and Applied.
Churchill Ltd., London, 1953.
- Pruvost, P., Delarue, P. J., Depierre:
Sur une forme particulière d'épithéliomas des
grosses bronches. Les "épistromes" bronchiques.
Presse méd. 91, 1140, 1941.
- Ramson, : Lancet 1020, 1890.
- Ratzenhofer, M., Lembeck, F.:
Über den Gehalt an 5-Oxy-Tryptamin in Car-
cinoiden des Darm-Traktes.
Z. Krebsforschung 60, 169, 1954.
- Ratzenhofer, M.: Wirkstofffreie Karcinoide des Darmtraktes.
V. D. Ges. Path., 41. Tgg., 388, 1958.

- Saltykow : Beitr. path. Anat. 54, 559, 1923.
- Schneider, W.: Über einen Fall von Metastasenbildung eines Carcinoids der Bronchialschleimhaut.
Virch. Arch. 309, 60, 1942.
- Selberg, W.: Über das Carcinoid des Darmes.
Virch. Arch. 306, 467, 1940.
- Sjoerdsma, A., Weissbach, H., Udenfriend, S.:
Klinische, physiologische und biochemische Untersuchungen bei Patienten mit malignen Carcinoiden.
Amer. J. Med. 20, 520, 1956.
- Soulas, A.: Zur Entwicklung der Bronchoskopie und der sogenannten Bronchialadenome.
Presse méd. 1751, 1953.
- Warren, L.F., A.A.Liebow, G.E.Lindskog:
Peripheral and multiple bronchial adenomas.
Cancer (N. Y.) 6, 555, 1953.
- Womack, N., Graham, E.:
Mixed tumors of the lung, so-called pulmonary adenomas.
Americ. Arch. Path., 26, 165, 1938.
- Zamora, A.M., Schuster, N.:
Vascular adenoma of the bronchus.
J. Laryng. Otol. 52, 337, 1937.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 1. Juli 1931 als 4. Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Josef Temme und seiner Ehefrau Clara, geb. Nölting, in Bochum geboren. Meine Schulzeit verbrachte ich in Bochum, abgesehen von 2 Jahren (1943-35) in Konstanz/Bodensee. Am Staatl. Gymnasium in Bochum bestand ich am 21. Februar 1951 die Reifeprüfung. Nach den 5 Semestern vorklinischen Studiums in Göttingen bestand ich dort am 1. August 1953 das Physikum. Die 6 klinischen Semester in München schloß ich am 5. Januar 1957 mit dem Medizinischen Staatsexamen ab. Während meiner 9monatigen Medizinalassistententätigkeit am Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses r. d. I., München, konnte ich mich zu einem Teil mit meiner Doktorarbeit beschäftigen. Seit dem 1. Oktober 1957 arbeite ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

